

VU Research Portal

18F-FDG-PET/CT imaging in large artery vasculitis and atherosclerosis

Lensen, K.D.F.

2020

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Lensen, K. D. F. (2020). *18F-FDG-PET/CT imaging in large artery vasculitis and atherosclerosis*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Nederlandse samenvatting

^{18}F -FDG PET is een zogeheten moleculaire afbeeldingstechniek waarbij gebruik wordt gemaakt van radio-actief gelabelde suikermoleculen. Deze suikermoleculen worden opgenomen door actieve cellen in het lichaam en zodoende kan ontstekingsactiviteit in het hele lichaam worden aangetoond. Hierbij dient opgemerkt te worden dat bepaalde organen, zoals de hersenen, de urinewegen en vaak ook het hart, altijd veel suiker opnemen, zodat de beoordeling op deze plaatsen bemoeilijkt wordt. ^{18}F -FDG PET is een relatief nieuwe beeldvormende techniek die inmiddels altijd wordt gecombineerd met een CT en/of MRI scan met het doel om verzwakkingscorrectie toe te kunnen passen, maar ook om beter geïnformeerd te worden over eventuele structurele afwijkingen en om de afwijkingen die op de ^{18}F -FDG PET worden gezien beter te kunnen relateren aan een bepaalde plek in het lichaam (bijvoorbeeld een bloedvat).

De belangrijkste oorzaken van ontsteking in grote bloedvaten (d.w.z. de aorta en de grote aftakkingen hiervan) betreffen grote-vaten-vasculitis en atherosclerose.

Grote-vaten-vasculitis is een auto-immuun ziekte waarbij het lichaam ogenschijnlijk spontaan een ontstekingsreactie in de wand van de bloedvaten opwekt. Dit komt met name voor bij ouderen (> 50 jaar oud) en wordt dan ook wel reuscelarteriitis (GCA) genoemd wat qua klachten vooral gekenmerkt wordt door hoofdpijn, malaiseklachten en verhoogde ontstekingswaarden in het bloed. Bij een dergelijk klassiek beeld wordt ook wel gesproken van craniële GCA. Een vergelijkbaar ziektebeeld dat juist bij jongere volwassenen voorkomt (Takayasu arteriitis) wordt in dit proefschrift niet beschreven). Van GCA werd altijd gedacht dat dit met name ontsteking van de

bloedvaten in en rond het hoofd gaf, maar o.a. ^{18}F -FDG PET heeft bijgedragen aan de kennis dat de grote bloedvaten in de borst- en buikholte veel vaker betrokken zijn, zonder dat dit zich overigens per sé uit in klachten wat het vaststellen van deze betrokkenheid weer lastiger maakt. Deze vorm wordt soms ook wel extracraniële GCA genoemd.

Atherosclerose, ook wel slagaderverkalking genoemd, treedt bij iedereen in meer of minder mate op en neemt toe met het voortschrijden van het leven. Deze slagaderverkalking ontstaat doordat vetten (LDL-cholesterol) in de vaatwand terecht komt en daar uiteindelijk een ontstekingsreactie teweeg brengt. Deze ontstekingsreactie is over het algemeen vrij lokaal waarmee het goed te onderscheiden zou moeten zijn van de grote-vaten-vasculitis/GCA wat meer diffuse ontsteking in de grote vaten geeft.

Het *doel* van het proefschrift was om meer inzicht te verkrijgen in de karakteristieken van ^{18}F -FDG PET bij grote-vaten-vasculitis en atherosclerose.

In **hoofdstuk 1** wordt in een overzichtsartikel de op dat moment bekende literatuur ten aanzien van extracraniële GCA samengevat. Concluderend is er nog beperkt onderzoek gedaan. In tegenstelling tot patiënten met craniële GCA komt extracraniële GCA in verhouding vaker voor bij vrouwen, komt het op een wat jongere leeftijd voor en duurt het langer voordat de diagnose uiteindelijk gesteld wordt. Dit laatste is vermoedelijk vooral te wijten aan het gebrek aan typische klachten. De diagnose wordt uiteindelijk meestal gesteld op basis van beeldvormend onderzoek. In de loop der tijd wordt er steeds minder onderscheid gemaakt tussen craniële en extracraniële GCA, maar wordt het steeds meer gezien als manifestatie van één ziekte binnen een bepaald spectrum. Als gevolg hiervan zijn ook de classificatie criteria voor het vaststellen van GCA veranderd waarbij beeldvorming een prominentere rol speelt. Op basis van alle bevindingen hebben we een voorstel gedaan voor welk beeldvormend onderzoek ingezet zou moet worden om de diagnose (extracraniële) GCA te stellen waarbij de keuze afhankelijk is van de klachten of symptomen waarmee een bepaalde patiënt zich presenteert. Wat uit de bestudering van de literatuur ook duidelijk is geworden is dat er een gebrek is aan bewijs omtrent de behandeling van patiënten bij wie vastgesteld is dat de grote vaten betrokken zijn. Het is onduidelijk of deze patiënten gelijk, agressiever of juist minder agressief behandeld dienen te worden. Hier komen we ook nog op terug in hoofdstuk 5.

Om een betrouwbare test te kunnen ontwikkelen, is het van belang dat de test iedere keer dezelfde resultaten laat zien. Dit betekent dat de mensen die een ^{18}F -FDG PET scan beoordelen het zo vaak mogelijk met elkaar eens moeten zijn. In **hoofdstuk 2** worden de resultaten van het onderzoek beschreven waarin we nagingen wat de overeenstemming tussen verschillende beoordelaars was waarbij de beoordelaars zowel aan de hand van vooropgestelde criteria als aan de hand van hun eerste indruk (soms ook wel 'gestalt' genoemd) de scans moesten beoordelen. Beoordelaars met veel ervaring waren het vaker met elkaar eens als gebruik werd gemaakt van gestandaardiseerde criteria waarbij ^{18}F -FDG opname in de grote vaten werd vergeleken met ^{18}F -FDG opname in de lever. In geval van

beoordelaars met iets minder ervaring was dit echter niet het geval. Deze resultaten suggereren dat het noodzakelijk is om voldoende ervaring op te doen voordat ^{18}F -FDG opname in grote vaten zo optimaal mogelijk beoordeeld kan worden. Een voorstel zou kunnen zijn om minstens 100 scans gesuperviseerd, door een beoordelaar met veel ervaring, te beoordelen. Dit is een punt van aandacht dat opgepakt zou moeten worden binnen de groep nucleair geneeskundigen (in Nederland).

Uit het onderzoek dat in **hoofdstuk 2** is beschreven, kwam ook nog naar voren dat resultaten van ^{18}F -FDG PET/CT zeer specifiek kunnen zijn voor diagnose GCA, afhankelijk van de criteria die gebruikt worden (^{18}F -FDG opname in grote-vaten met hogere intensiteit dan in lever of dan in de grote beenslagader). Deze conclusie kan helaas niet volledig hard gemaakt worden bij het ontbreken van een gouden standaard, d.w.z. een biopsie vanuit een grote slagader waarin onder de microscoop het beeld van GCA wordt gezien. Een gevaar schuilt erin dat er sprake zou kunnen zijn van cirkel redenering waarbij de 'positieve' uitslag van de scan heeft bijgedragen aan de perceptie van de behandelend arts dat er sprake was van GCA en de beoordeling van de respons op therapie. Echter, wij zijn er van overtuigd dat een snelle respons (zowel klinisch als biochemisch) op therapie (steroïden) en het ontbreken van een alternatieve diagnose na een half jaar follow-up dit gevaar een stuk kleiner maken en dat deze beoordelingscriteria in de klinische praktijk gebruikt zouden moeten worden.

In **hoofdstuk 3** worden de resultaten beschreven van het onderzoek waarin de waarde van ^{18}F -FDG PET/CT wordt onderzocht bij patiënten ouder dan 50 jaar zonder koorts die wel een verhoogde bloedbezinking (aspecifieke maat voor ontsteking) hebben waarbij een röntgenfoto van de longen, echografie en aanvullend bloedonderzoek (paraproteïnen) geen verklaring geeft. Uit dit onderzoek bleek dat ^{18}F -FDG PET/CT in 38-40% van de gevallen bijdroeg aan het stellen van een diagnose. Dit werd zowel prospectief als retrospectief vastgesteld. In 3.3-3.4% van de gevallen betrof de uiteindelijke diagnose een infectie, in 16.7-31% van de gevallen een auto-immuun/auto-inflammatoire aandoening en in 2-3.3% een maligniteit. Deze uitkomsten zijn redelijk vergelijkbaar met die van onderzoeken waarbij gekeken is naar patiënten met onbegrepen koorts. Echter, relatief gezien was er in onze studie een grotere opbrengst wat betreft auto-immuun aandoeningen, inclusief GCA. De resultaten van dit onderzoek pleiten voor het implementeren van ^{18}F -FDG PET/CT in de klinische praktijk bij oudere patiënten die aspecifieke klachten hebben, verhoogde ontstekingswaarden in het bloed waarbij de eerste work-up geen verklaring laat zien.

Helaas heeft ^{18}F -FDG PET/CT, ondanks het uitgebreide potentieel ten aanzien van diagnostiek van aandoeningen die gepaard gaan met verhoogde metabole activiteit, ook nadelen zoals blootstelling aan radioactieve straling en relatief hoge kosten. Idealiter zou er voorafgaan aan het verrichten van een PET-scan eventueel al gescreend kunnen worden om GCA in grote vaten meer of minder waarschijnlijk te maken. Dit zou bijvoorbeeld kunnen als er bepaalde waarden in het bloed ('biomarkers') altijd verhoogd zijn als er sprake is van GCA

in grote vaten. In **hoofdstuk 4** wordt ons onderzoek beschreven waarin we kijken naar de relatie tussen enkele van deze potentieel bruikbare biomarkers en hun relatie met grote vaten GCA op een PET-scan. Twee van de biomarkers, te weten IL-6 en SAA, lieten een duidelijke relatie zien, d.w.z. hoe hoger deze waarde in het bloed, hoe hoger de kans dat er sprake was van grote vaten GCA. Het aantal patiënten in dit onderzoek was echter te laag om een goede afkapwaarde te bepalen waarboven of waaronder het wel of niet verrichten van een PET-scan te rechtvaardigen is.

Een gebrek in onze huidige kennis van grote GCA op dit moment is de noodzaak tot eventueel andere behandeling dan patiënten met GCA bij wie niet bekend is dat de grote vaten niet zijn aangedaan of bij wie juist wel bekend is dat de grote vaten niet zijn aangedaan. Er is tot op heden onvoldoende onderzoek gedaan naar het verschil in deze patiëntengroepen, met name op het vlak van complicaties die optreden bij wel of niet behandelen. In **hoofdstuk 5** hebben worden de resultaten van ons onderzoek beschreven waarbij we verschillende specialisten (zowel internisten als reumatologen) hebben gevraagd, aan de hand van vragenlijsten met beschrijving van verschillende typen patiënten, wat hun optimale behandelstrategie zou zijn. Wat opviel was dat, in ieder geval in tegenstelling tot wat wij verwachtten, specialisten minder snel genegen waren om patiënten bij wie grote vaten betrokkenheid was vastgesteld agressief te behandelen. De specialisten die deelnamen aan dit onderzoek schatten het risico van onderbehandeling van craniële GCA (bv. ontstaan van blindheid) vermoedelijk hoger in dan het risico van onderbehandeling van grote vaten GCA (bv. het ontwikkelen van een aneurysma of dissectie van de aorta). De resultaten van deze studie geven in ieder geval aan dat er meer onderzoek nodig is naar behandeling van deze verschillende groepen en of de behandeling tussen deze 2 groepen dient te verschillen en zo ja in welke mate.

De laatste 2 hoofdstukken gaan over atherosclerose of slagaderverkalking. In de vroege fase van atherosclerose is er sprake van ontsteking in de vaatwand wat in beeld gebracht kan worden met ^{18}F -FDG PET/CT. De mate van ontsteking kan met behulp van bepaalde programma's worden vastgesteld. In het verleden zijn verschillende methodes gebruikt om deze mate van ontsteking te kwantificeren. In **hoofdstuk 6** laten wij zien dat het van belang is om rekening te houden met welke methoden gebruikt worden als onderzoeken met elkaar vergeleken willen worden, omdat variatie in methodologie kan leiden tot behoorlijke variatie in kwantificatie van bepaalde uitkomstmaten die veel worden gebruikt, zoals bijvoorbeeld de standardized uptake value of target tot background ratio (SUV of TBR). Dit stelden wij vast door in een kleine groep patiënten op meerdere momenten in de tijd een PET-scan te verrichten waarbij we voor het kwantificeren van de mate van ontsteking in de bloedvaten variatie aanbrachten in zowel de methoden om de beelden te verkrijgen als in de methoden om de beelden te analyseren. Uit onze studie bleek dat er een significant verschil is in het meten van de mate van ontsteking als een PET-scan eerder (60 minuten) of later (90 minuten) na toedienen van ^{18}F -FDG is verricht, maar ook als er een andere vorm van SUV normalisatie (dient bij elke scan toegepast te worden) wordt gebruikt. Tevens bleek dat de

overeenkomst tussen 2 beoordelaars beter was op het moment dat een meting in het hele bloedvat is gemeten ('whole-segment' methode) dan wanneer eerst op het oog naar de plek met de meeste afwijkingen wordt gekeken en daar lokaal een meting wordt verricht ('hot-spot' methode). De resultaten van het onderzoek benadrukken dat standaardiseren van protocollen, zeker als het om studies gaat die in meerdere ziekenhuizen worden uitgevoerd, cruciaal is. Een belangrijk aandachtspunt hierbij is het feit dat bepaalde methoden, zoals de 'whole-segment' methode, erg tijdrovend zijn. Het ontwikkelen van computerprogramma's waarbij deze methode dezelfde uitkomsten geeft zou van meerwaarde kunnen zijn.

Verkalking in de slagader is een bewezen onafhankelijke voorspeller van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Er wordt vanuit gegaan dat deze verkalking een marker is voor de mate van geheel atherosclerotisch lijden. In mindere mate is ditzelfde wetenschappelijk bewezen voor opname van ^{18}F -FDG opname in de vaatwand. Verschillende studies hebben gekeken naar de relatie tussen calcificatie en ^{18}F -FDG opname en de vaatwand waarbij er wisselende resultaten werden gezien. Tot op heden is het nog niet goed duidelijk of met beide methoden eigenlijk hetzelfde wordt gemeten (namelijk algehele mate van atherosclerotisch lijden). In **hoofdstuk 7** worden de resultaten van ons prospectief onderzoek weergegeven waarin wij hebben gekeken naar de relatie tussen vaatwand calcificatie en ^{18}F -FDG opname. Wij lieten zien dat er een positieve relatie bestaat tussen deze 2 waarden in verschillende bloedvaten. Daarnaast stelden wij vast dat calcificatie geen voorspellende factor was voor de mate van ^{18}F -FDG opname in de vaatwand. Derhalve concludeerden we dat ^{18}F -FDG opname in de vaatwand zeer waarschijnlijk meer is dan alleen een andere maat voor geheel atherosclerotisch lijden dan calcificatie en dat ^{18}F -FDG opname in de vaatwand gebruikt kan worden als marker voor de inflammatoire component van atherosclerose en op die manier ook eventueel gebruikt zou kunnen worden in het kader van studies die behandelingen onderzoeken die het effect op deze inflammatoire component willen vaststellen. Tot op heden is er helaas nog wel onvoldoende bewijs of het verminderen van deze inflammatie ook daadwerkelijk leidt tot minder cardiovasculaire ziekte. Een probleem hierbij is dat ^{18}F -FDG opname in de vaatwand in het natuurlijke beloop van atherosclerose ook varieert.

Overige toekomstperspectieven

Ondanks het feit dat er de afgelopen decennia steeds meer kennis is vergaard op het gebied van grote-vaten ontsteking zijn er ook nog steeds een heleboel kwesties die voornamelijk onvoldoende goed onderzocht zijn. Wat betreft extracraniale GCA kunnen ten aanzien van beeldvorming en behandeling de volgende punten worden genoemd. Allereerst, is het op dit moment nog steeds niet vastgesteld wat de beste methode is om op ^{18}F -FDG PET/CT scan de diagnose extracraniale GCA te stellen. Het is van belang dat prospectieve studies worden opgezet die verschillende strategieën met elkaar vergelijken om na te gaan of een bepaalde methodologie superieur. Dit geldt zowel voor de beoordeling van PET-scan beelden als voor PET-scan versus andere beeldvormende technieken (zoals bijvoorbeeld MRI). Hierbij dient

ook aandacht te zijn voor welke strategie het meest kosten-effectief is. De waarde van biomarkers (zoals bijvoorbeeld IL-6 en SAA) dienen hierin ook mee te worden genomen.

In het kader van atherosclerose is het van belang te benadrukken dat er nog steeds erg beperkt bewijs is dat verhoogde ^{18}F -FDG opname in het bloedvat gepaard gaat met (een verhoogd risico op) het ontwikkelen van cardiovasculaire events. Bij voorkeur wordt een grote prospectieve studie opgezet waarbij ^{18}F -FDG opname in de vaatwand als onafhankelijke voorspeller wordt onderzocht. Daarnaast dient, door middel van placebo-gecontroleerde studies, te worden onderzocht deze vaatwand opname verminderd kan worden door specifieke therapieën en of deze verminderde opname dan ook weer leidt tot minder hart- en vaatziekten.

Conclusie

De kennis op het gebied van grote vaten ontsteking en de waarde van ^{18}F -FDG PET/CT in deze context heeft de afgelopen jaren een enorme vlucht genomen. De resultaten van dit onderzoek dragen bij aan deze ontwikkeling, zowel voor de dagelijkse klinische praktijk waarin ^{18}F -FDG PET/CT in toenemende mate wordt toegepast bij patiënten met onbegrepen inflammatie waarbij ook gebruik gemaakt wordt van gestandaardiseerde criteria voor het beoordelen van aanwezigheid van grote-vaten-vasculitis. Daarnaast genereren de resultaten nieuwe hypotheses (t.a.v. eventuele nut van biomarkers) en wordt duidelijk dat er behoefte is aan consensus (mogelijk door uitgebreider onderzoek) wat de beste behandeling is van patiënten bij wie er evidente grote vaten betrokkenheid is in kader van GCA.